

06-319563

Nov. 22, 1994

L1: 1 of 1

HEPATITIS C VIRAL GENE, OLIGONUCLEOTIDE AND METHOD FOR DETERMINING
HEPATITIS C VIRAL GENOTYPE

INVENTOR: HIROAKI OKAMOTO, et al. (1)

ASSIGNEE: KK IMUNO JAPAN

APPL NO: 05-147133

DATE FILED: May 13, 1993

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

ABS GRP NO:

ABS VOL NO:

ABS PUB DATE:

INT-CL: C12N 15/51; C07K 7/08; C07K 13/00; C12P 21/02; C12Q 1/68; G01N
33/576; //G01N 33/53

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain a gene of a newly elucidated hepatitis C virus (HCV), a specific oligonucleotide, a method for detection thereof and a method for determining the genotype of the HCV.

CONSTITUTION: The polynucleotide has a base sequence described in sequence Nos. 1 to 5. The oligonucleotide is described in sequence No 6. The methods for detecting an HCV gene and determining the genotype use the polynucleotide and oligonucleotide as a primer, a probe, etc. Furthermore, the polypeptide is described in sequence Nos. 15 to 19. Thereby, the HCV gene of the newly found genotype can be detected and the HCV genotype can simultaneously be determined over a wide range.

COPYRIGHT: (C)1994, JPO

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出典公開番号

特開平6-319563

(43)公開日 平成6年(1994)11月22日

(51)Int.Cl. ⁵	箇別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 12 N 15/51	ZNA			
C 07 K 7/08		8318-4H		
		13/00	8318-4H	
C 12 P 21/02	C	8214-4B		
		9050-4B	C 12 N 15/ 00	A
			容査請求 未請求 請求項の数22 書面 (全 41 頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号 特願平5-147133

(22)出願日 平成5年(1993)5月13日

(71)出願人 391039391

株式会社イムノ・ジャパン

東京都杉並区荻窪4丁目28番14-701号

(72)発明者 岡本 宏明

栃木県下都賀郡石橋町石橋1560-25

(72)発明者 中村 敏雄

東京都杉並区荻窪4丁目28番14-701号

(74)代理人 弁理士 中島 俊

(54)【発明の名称】 C型肝炎ウイルス遺伝子、オリゴヌクレオチド、並びにC型 肝炎ウイルス遺伝子型判定方法

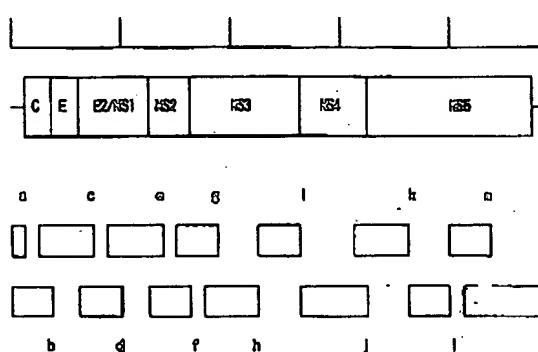
(57)【要約】

【目的】新規に解明されたC型肝炎ウイルス(HCV)の遺伝子、特異オリゴヌクレオチド、これら検出する方法、HCVの遺伝子型を判定する方法等を提供することを目的とする。

【構成】配列番号1ないし5記載の塩基配列を有するポリヌクレオチド、配列番号6記載のオリゴヌクレオチド、これらをプライマー、プローブ等として使用するHCV遺伝子の検出法、遺伝子型判定法の発明、ならびに配列番号15ないし19記載のポリペプタイドの発明である。

【効果】新たに発見された遺伝子型のHCV遺伝子を検出するとともに、広い範囲に涉ってHCV遺伝子型を判定することができる。

塩基配列決定に利用したHCV配列



a (nt1-160) ; b (nt63-847) ; c (nt732-1803) ; d (nt1800-1887) ; e (nt1733-2560)
f (nt241-3018) ; g (nt2973-3333) ; h (nt3723-4737) ; i (nt4833-5050)
j (nt5003-6170) ; k (nt6129-7069) ; l (nt7023-7333) ; m (nt7792-8330)
n (nt8259-9440)

左側に5' 端、右に3' 端が示されている。

塩基配列は5' 端からの塩基数 (nt) で示した。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】配列番号1記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するC型肝炎ウイルス遺伝子cDNA・HC-G9。

【請求項2】配列番号2記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドYS117-5'。

【請求項3】配列番号3記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドYS117-3'。

【請求項4】配列番号4記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドSR037-5'。

【請求項5】配列番号5記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドSR037-3'。

【請求項6】配列番号1～5記載の塩基配列の一部、またはこれと相補的な塩基配列の一部を構成するポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド。

【請求項7】請求項第6項記載のオリゴヌクレオチドからなるプライマーまたはプライマーペア。

【請求項8】配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチド#321。

【請求項9】配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマー。

【請求項10】配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーと配列番号7ないし9記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーの1種以上からなるプライマーペア。

【請求項11】配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーと配列番号10ないし14記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーの1種以上からなるプライマーペア。

【請求項12】請求項第7項ないし第11項記載のオリゴヌクレオチドプライマーまたはオリゴヌクレオチドプライマーペアを使用するC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法。

【請求項13】請求項第7項ないし第10項記載のオリゴヌクレオチドプライマーペアを使用するC型肝炎ウイルスの遺伝子検出法。

【請求項14】ポリメラーゼチャインリアクション法によりcDNAを増幅することを特徴とする請求項第12項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法または請求項第13項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子検出法。

【請求項15】請求項第11項または第12項記載のオリゴヌクレオチドプライマーを複数組使用し、複数回の増幅を行う請求項第13項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子検出法または第14項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法。

【請求項16】請求項第6項ないし第9項記載の標識フ

2

ロープ。

【請求項17】請求項第16項記載の標識プロープを使用したC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法。

【請求項18】配列番号15記載のポリペプタイドHC-G9 Protein、ならびにその部分ペプタイド。

【請求項19】配列番号16記載のポリペプタイドYS117-5' Peptide、ならびにその部分ペプタイド。

【請求項20】配列番号17記載のポリペプタイドYS117-3' Peptide、ならびにその部分ペプタイド。

【請求項21】配列番号18記載のポリペプタイドSR037-5' Peptide、ならびにその部分ペプタイド。

【請求項22】配列番号19記載のポリペプタイドSR037-3' Peptide、ならびにその部分ペプタイド。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、C型肝炎ウイルス（以下「HCV」と略記する）のcDNA遺伝子、これを構成する特異オリゴヌクレオチド、これに由来する蛋白質、ペプタイド、ならびにこれらを用いたHCV遺伝子型判定法に関する。

【0002】

【従来の技術】1988年にHCV遺伝子の一部が解明され発表されて以来、HCV診断への応用可能な数多くの技術が開発され実用化されてきた。これまで、HCV感染によって患者血液中に現われるHCV抗体を検出する抗体検査法、ならびに体内に存在するHCV遺伝子を検出する方法が開発され広く用いられてきたが、さらにHCVの遺伝子型を判定する方法が研究、開発され、本発明者らもこれに深く関与してきた。これらの診断技術に於ける現時点の最重要課題は、高い感度と各遺伝子型に対する高い特異性を実現することである。この技術課題を解決する為には、HCVの各遺伝子型に特異的な遺伝子配列あるいは特異抗原の特定とそれに基づく診断技術の確立が急務である。実際に、いくつかのHCV株について遺伝子の全配列が解明されており、さらに他の株については遺伝子配列の一部が解明され、HCV特異遺伝子の配列の特定あるいはHCV特異アミノ酸配列の特定に利用された。その結果、従来の検査法に比べ、これらの情報に基づいて開発された最近の診断法は高い特異性と感度を有するようになり、これにもとづいて、適切な治療方針を採用できるようになりはじめた。しかし、他方、これらの検査法を用いた場合でも、なお捕捉できないHCV疾患例があることも判明しており、より高い特異性と感度を有する診断法の開発が望まれている。

40

【0003】

50

【発明が解決しようとする課題】HCVはその遺伝子配列が初めて解明されてからまだ時間が浅く、ウイルス本体は未だ確認されていない。また、全遺伝子配列が解明されたHCV株もまだ少数であり、HCVの遺伝特性を完全に解明したとは言えないのが実態である。したがって、現在までに発表された遺伝子配列が全てのHCVに共通の情報を提供しているものか否かは明らかでない。完全なHCV診断法を完成させるためには、現在の診断法では捕捉できないHCVの遺伝子特性を解明し、その情報を反映させた診断法の構築が不可欠である。本発明の目的は、今日までのHCV検査法では十分に特徴付けられないHCV株の遺伝子配列を明かにいるとともに、その遺伝子特性を解明することにより、正確かつ広範な適用範囲をもつ遺伝子型判定法と、これに用いるオリゴヌクレオチド等を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、今までの各種HCVの検査では十分に特徴付けられないHCV株の遺伝子本体の解明を目的として、鋭意研究を進めたが、その結果、HCV-RNA陽性でありながら、従来の遺伝子型判定法では型判定できなかったヒト検体からRNAを単離し、これを用いて未知のHCV株の全遺伝子配列を決定した。さらに本発明者らは、この新規の遺伝子配列と従来報告された各遺伝子型の公知のHCV遺伝子配列とを比較した結果、本発明のHCV株が公知の遺伝子型のいずれに相当するものでなく、全く別の新しい遺伝子型であることを解明した（発明者らは暫定的にこの遺伝子型を1c型と命名した）。これに基づいて、本発明者らは、1c型遺伝子型に特異的で他の遺伝子型には存在しない遺伝子配列を特定した。この配列を有するオリゴヌクレオチドをプライマーあるいはプローブとして使用することにより1c型の遺伝子型判定が可能になった。さらに公知の遺伝子型を含めた全ての遺伝子型に共通な遺伝子配列を特定するとともに、この配列を有するオリゴヌクレオチドと1c型に特異的な配列を有する本発明のオリゴヌクレオチドをプライマーとして利用することにより一度の検査で遺伝子型の判定が実現できることを見出し、本発明を完成した。本発明のオリヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチドからなるプライマーならびにプローブは、HCV各遺伝子型に共通する遺伝子あるいは型特異的な遺伝子配列に対して特異的に結合することにより作用を発揮するものである。オリヌクレオチドならびにオリゴヌクレオチドの結合には配列上若干の差異があっても影響を受けないことは周知のことであるから、本発明のオリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドに対して若干の置換を有するオリヌクレオチドならびにオリゴヌクレオチドも当然本発明の範囲に包含される。

【0005】すなわち、本発明は公知のHCVとは異なる新しい遺伝子型である1c型を有するHCVたるHCV

-G9のcDNA遺伝子の発明であり、またその特異的遺伝子配列の一部を構成する、あるいはこれに相補的な塩基配列を有するオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドに関する発明であり、具体的には配列番号1ないし5記載の塩基配列、またはこれに相補的な塩基配列の全部あるいは一部を有するオリゴヌクレオチドあるいはオリゴヌクレオチドの発明である。本発明は、上記オリゴヌクレオチドからなるプライマー、プローブ、あるいは標識されたプローブの発明であり、また配列番号6記載の塩基配列の全部あるいは一部を有するプライマーあるいはプローブに関する発明である。本発明は、上記プライマーと、配列番号7ないし14記載の遺伝子配列を有するオリゴヌクレオチドからなるプライマーとを組み合わせて利用し、HCV遺伝子の検出、遺伝子型の判定を行うことができる混合プライマーに関する発明である。また、本発明は上記プライマーあるいはプローブを単独、あるいは同時に使用することによってHCVの遺伝子を検出する方法、または遺伝子型を判定する方法の発明である。

【0006】本発明者らは、実施例1に示すように、従来の遺伝子型判定法では型判定ができなかったHCV抗体陽性の複数のヒト検体より所定の方法でRNAを抽出し、HC-G9については全域の遺伝子配列を特定し、該HCVをHC-G9と命名し、残りの2検体についてはその一部の配列を特定し、該検体をS117、SR037と命名した。その塩基配列は配列番号1ないし5記載のとおりである。HC-G9の全遺伝子配列は3'端側に見られたTストレッチ部分を除いて9440個の塩基から成り、5'端に341塩基からなる非翻訳領域を、続いて9033塩基からなり3011アミノ酸をコードする領域が、更にこれに続く3'端に66塩基からなる非翻訳領域より構成されることが判明した。

【0007】本発明者は、実施例2に示すように本発明の対象である上記各株の塩基配列と公知の4つの遺伝子型に属する14株の塩基配列とを比較した、その結果、上記株の塩基配列と既知の遺伝子型配列との間には20%以上の非相同意があり、本発明の遺伝子およびオリゴヌクレオチドは、いずれの公知遺伝子型にも分類できない新規のものであることが見出された。さらに、本発明者らは、本発明の遺伝子およびオリゴヌクレオチドについて、一部の遺伝子配列のみが公知であるHCV株に対しても遺伝子配列の比較を行った。その結果、本発明にかかる遺伝子およびオリゴヌクレオチドは、上記一部配列のみ判明しているHCVとも別型である独立した遺伝子型として分類されることを見出した。本発明者らは本発明にかかる新規のHCVの遺伝子型を暫定的に1c型と命名した。

【0008】本発明者らは、実施例2に示すように1c型HCV株の遺伝子型判定に最適な遺伝子領域としてコア領域を特定した。この領域から1c型特異的配列を有

する配列番号6記載のオリゴヌクレオチドを得た。

【0009】本発明者らは、HCVの遺伝子検出および遺伝子型判定に用いるべき領域が、1c型遺伝子型においても他の遺伝子型判定の場合と同様にコア領域にあることに注目し、配列番号6記載の本発明のポリヌクレオチドと併用することができるポリヌクレオチドを公知のプライマーのなかから検索した。その結果、配列番号7記載の公知のオリゴヌクレオチドの配列は1c型にもよく保存されており、これがHCVの遺伝子検出および遺伝子型判定に於ける共通プライマーとして利用可能なことが見出した。配列番号6記載の1c型特異的オリゴヌクレオチドプライマーを公知の共通プライマータル配列番号7記載のオリゴヌクレオチドプライマーと組合せて使用することによって、1c型の遺伝子を特異的に增幅できることを見出した。

【0010】本発明では遺伝子の増幅方法としてポリメラーゼ、チエイン、リアクション法（PCR法）を好適に利用することができる。その際、プライマーペアとしては、配列番号6記載のオリゴヌクレオチドと配列番号9記載のプライマーペアの組合せも好適である。

【0011】PCR法に於いては、第一段階として各遺伝子型に共通な領域を増幅し、第二段階として型特異的な増幅を行うことにより、より高感度にHCV遺伝子の検出と遺伝子型の判定がなされる。この様態のPCR法に使用する好適なオリゴヌクレオチドペアとしては、第一段階用として配列番号7記載のオリゴヌクレオチドと配列番号8記載のオリゴヌクレオチド、第二段階用として配列番号6記載のオリゴヌクレオチドと配列番号9記載のオリゴヌクレオチドを例示することができる。

【0012】また、本発明の方法によれば本発明の新規オリゴヌクレオチド（配列番号6）を配列番号7記載ないし配列番号14の各既知遺伝子型特異的オリゴヌクレオチドプライマーまたは、共通オリゴヌクレオチドプライマーとを同時に使用し、PCR法あるいは公知の2段階PCR法使用して、一度の操作によりHCV遺伝子を検出し、また遺伝子型を判定することができる。

【0013】また、本発明者らは公知の宿主に組み込んで発現させ、また常法により化学合成して、本発明のポリペプタイドを得た。

【0014】本発明のポリペプタイドにおけるアミノ酸配列は、公知の遺伝子型HCVにおけるポリペプタイドとコア領域において高い相同意を有するが、エンベロープ（E1）およびE2/NS1ではその相同意が低く、型特異的であることを示している。E1、E2/NS1はウイルス粒子表面に存在する蛋白質と考えられ、この部分に対する抗体を有する症例も少なからず見出される。したがって、本発明のポリペプタイドおよびその部分オリゴペプタイドは1c型特異的に抗エンベロープ抗体の検出系の作成や、HCVワクチンに使用することができる。またNS2～NS5領域はプロテアーゼ等の非

相造蛋白質をコードしていると考えられ、本発明のポリペプタイドおよびその部分オリゴペプタイドは非特異的な抗体検出系やHCV増殖阻害剤の開発に用いることができる。

【0015】

【作用】本発明は、新たに見いだされた遺伝子型である1c型のHCVを含め、従来よりも広汎な遺伝子型のHCVを高感度に検出し、またそのHCVの各遺伝子型と同時に特異的に判定することができる。本発明の遺伝子、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチドプライマー、蛋白質、ペプタイドはCV遺伝子の検出ならびに遺伝子型判定に供することができる。

【0016】

【実施例】以下、本発明の実施例について述べるが、もとより本発明がこれらの実施例に眼定されるものではない。

【0017】実施例1

従来の遺伝子型に分類されない複数の新規HCV株を見出し、その全塩基配列および一部の塩基配列を次のようにして決定した。

【0018】(1) RNAの抽出

市販のHCV抗体検査薬および本発明者らによって開発され特許出願中の抗体検査法（特願平2-15340

1）ならびに、本発明者らによって別途特許出願されたオリゴヌクレオチドプライマーを用いたHCV検出法（特開平5-23200）によりHCV感染が確認されているが、本発明者により別途特許出願されているHCV遺伝子型判定に関する方法（特願平3-30729 6、4-093960）ではその遺伝子型判定ができない

30 かった肝炎患者由來の血液検体（HC-G9、YS117、およびSR037）から次のようにしてRNAを抽出した。血清50μlに適当量のトリス緩衝液（10mM、pH8.0）を加え、90×103rpmにて15分間の遠心分離を行った。得られたペレットに200mMのNaCl、10mMEDTA、2%（重量/容積）のドデシル硫酸ナトリウム（SDS）と1mg/mlのプロテナーゼKを含むトリス緩衝液（50mM、pH8.0）を加え、60℃で1時間加温し、フェノール／クロロフォルムで抽出を行った後、エタノール沈澱を行いRNAを得た。

【0019】(2) cDNAの作製

各検体より得たRNAを70℃で1分間加温した後、これを急冷し錆型RNAとした。この錆型RNAサンプルに100ユニットの逆転写酵素（Superscript；GIBCO、BRL）およびオリゴヌクレオチドプライマー20pmolを加え、42℃、1時間反応させてcDNAを得た。

【0020】(3) cDNAのポリメラーゼチェインリアクション（PCR）による増幅

上記の操作により得られた単鎖cDNAについて、図1

に示す領域別に、表1に示す各領域毎に設定したセンス側オリゴヌクレオチドプライマーならびにアンチセンス側オリゴヌクレオチドプライマーからなるプライマーベー

アーアを用いて増幅を行った。增幅は、DNAサーマルサイ

クラー(Perkin-Elmer, Cetus)にGene Amp DNA増幅試薬キット(Perkin

-Elmer·Cetus)を用いてSaikiらの方*

配列番号: 1

配列の長さ: 9487

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA (HC-G9 cDNA)

*法[Science, Vol. 239, p487-491(1988)]に従って35回の増幅サイクルからなるPCR法にて実施した。

【0021】

【図1】

【0022】

【表1】

GCCAGCCCCC	TGATGGGGGC	GACACTCCGC	CATGAATCAC	TCCCCGTGAA	GGAACCTACTG	60
TCTTCACGCA	GAAAGCGTCT	AGCCATGGCG	TTAGTATGAG	TGTCGTGCAG	CCTCCAGGAC	120
CCCCCCTCCC	GGGAGAGCCA	TAGTGGTCTG	CGGAACCGGT	GACTACACCG	GAATTGCCAG	180
GACGACCGGG	TCCCTTCTTG	GATTAACCCG	CTCAATGCCCT	GGAGATTGG	GCGTGCCCCC	240
GCAAGACTGC	TAGCCGAGTA	GTGTTGGTC	GCGAAAGGCC	TTGTGGTACT	GCCTGATAAG	300
GTGCTTGCGA	GTGCCCGGGG	AGGTCTCGTA	QACCGTGCAC	CATGAGCACG	AATCCTAAAC	360
CTCAAAGAAA	AACCAAACGT	AACACCAACC	GCCGCCACA	GGACGTTAAC	TTCCCGGGTG	420
GCGGCCAGAT	CGTTGGCGGA	GTTTACTTGT	TGCCGCGCAG	GGGCCCGAGA	GTGGGTGTGC	480
GCGCGACGAG	GAAGACTTCC	GAGCGGTGCG	AACTCGCGG	GAGGCCTCAG	CCTATTCCCCA	540
AGGCCCCCGG	ACCCGAGGGG	AGGTCTGGG	CGCAGCCCGG	GTACCCCTGG	CCCCTCTATG	600
GCAACGAGGG	CTGTGGGTGG	GCGGGATGGC	TCCGTCCCC	CCGCGGCTCT	CGGCCTAGTT	660
GGGGCCCTTC	TGACCCCCGG	CGGAGGTAC	GCAATTGGG	TAAGGTCA	GATACCCCTCA	720
CGTGTGGCTT	CGCCGACCTC	ATGGGGTACA	TCCCGCTCGT	CGGCGCTCCT	CTAGGGGGCG	780
CTGCCAGAGC	TCTGGCACAT	GGTGTAGAG	TCCGTGAAAGA	CGGCGTGAAT	TACGCAACAG	840
GGAACCTCCC	CGGTTGCTCT	TTTCTATCT	TCTTGCTCGC	TCTTCTATCC	TGCCTGACAG	900
TCCCTGCTTC	GGCCGTCGGA	GTGCGCACT	CTTCGGGGGT	GTACCATGTC	ACCAATGATT	960
GCCCCAATGC	GTCCGTTGTG	TACGAGACGG	AGAACCTGAT	CATGCATCTG	CCCAGGTGTG	1020
TGCCCTACGT	ACGCGAGGGG	AACGCCCTGA	GGTGTGGGT	CTCCCTTAGT	CCCACCGTAG	1080
CCGCCAGGGG	TTCGCGCGTC	CCCCTCAGTG	AGGTTGGCG	TCGTGTCGAC	TCGATTGTG	1140
GGGCCGCTGC	GTTCGTGTCG	GCTATGTATG	TAGGGGACCT	ATGCGGCTCC	ATCTTCCTTG	1200
TTGGCCAGAT	CTTCACCTTC	TCTCCAGGC	ACCATTGGAC	GACGCAAGAC	TGCAATTGCT	1260
CCATCTACCC	AGGCCATGTG	ACAGGTCA	GAATGGCTTG	GGACATGATC	ATGAATTGGT	1320

【0023】(4)cDNAライブラリーの構築による
HC-G9, YS117, およびSR037の塩基配列
の決定
PCRにて増幅した各検体由来の各領域遺伝子をT4ボ※50

※リヌクレオチドカイネース(New England
Biolabs)、T4 DNAポリメラーゼ(Tak
ara Biochemicals)で処理後、M13
ファージベクターに挿入し、クローン化した。塩基配列

決定はdideoxy chain termination法にて、Sequence nase sequence kit ver 2.0 (United Square Biochemicals)あるいはAutoRead Sequencing kit (Pharmacia)を用いて行った。各検体について、各領域3クローンを得、それぞれについて配列を決定し、各クローンに共通する塩基、あるいは一致率の高い塩基を採用して配列を決定した。HC-G9については全領域を、YS117ならびにSR037については5'端より63番目の塩基から1867番目の塩基までの配列と8259番目から9440番目までの配列について決定した。配列表1にHC-G9、配列表2にYS117、の5'側、配列表3にYS117、の3'側、配列表4にSR037の5'側、配列表5にSR037の塩基配列の3'側の各塩基配列を示す。表2にHC-G9、YS117、SR037の配列間の相同性を示す。その結果、これら3検体の塩基配列の相同性は95%あり、上

記の3検体のHCVは同一の遺伝子型に分類される。図2にHC-G9とこれまでに全域の塩基配列が解明されている14のHCV株との塩基配列の相同性を示す。その結果、HC-G9はいずれの既知の遺伝子型株の塩基配列とも20%以上の非相同性をしめすことが判明した。このことからHC-G9を含む3検体由来のHCVは従来の遺伝子型とは異なる新しい遺伝子型に分類されることを確認した。遺伝子配列に基づく系統分類の推定より、この新たに見いだされた遺伝子型は大きく1型と呼ばれる分類に属し、その分類にはすでにI型、II型が存在し、これらは1aならびに1bと呼称されていることから、これに倣って1c型と暫定的に呼ぶこととした。

【0024】

【図2】

【0025】

【表2】

11

CACCCACTGG CGCCTTAGTG GTGGCACAGC TACTCCGGAT CCCACAAGCT ATCGTGGATA 1380
 TGATAGCTGG TGCCCCTGGG GGTGTCTAG CGGGCCTGGC ATACTACTCC ATGGTGGGGA 1440
 ACTGGGCTAA GGTTGTGGTC GTGCTGCTGC TCTTCGCTGG CGTTGACGCA GAGACCCGGG 1500
 TCACAGGGGG GGCCGCTGGC CACACCAGCGT TCGGGTTTGC TAGCTTCCTC GCCCCAGGCG 1560
 CTAAGCAAAA GATCCAGCTC ATAATACCA ACGGCAGCTG GCACATCAAC AGAACTGCCT 1620
 TGAACGTAA TGAAAGCTTG GATACTGGCT GGCTAGCAGG GCTGCTCTAC TACCACAAGT 1680
 TCAACTCCTC AGGGTGTCCC GAGAGGATGG CTAGTGCCTA ACCTCTTACCC GCCTTCGACC 1740
 AAGGGTGGGG ACCCATCACT CACGAGGGGA ATGCTAGTGA TGACCAGCGG CCATATTGTT 1800
 GGCACATATGC CCTACGCCCG TGTGGCATTC TGCCAGCGAA AAAGGTTTGC GGGCCTGTAT 1860
 ACTGTTCAC ACCCAGCCCC GTGGTAGTGG GGACGACGGA CAGAGCCGGC GTTCCCTACCT 1920
 ACACATGGGG TGCCAATGAG ACGGATGTAC TGCTCCTCAA CAACTCTAAG CGCCCAATGG 1980
 GGAATTGGTT TGGGTGTACG TGGATGAATT CTAGTCGCTT CACCAAGACG TGCGGGGCTC 2040
 CGGCCTGCAA CATCGGCGGG AGCGGGAAACA ATACCCCTGCT GTGCCAACACA GATTGCTTCC 2100
 GTAAACATCC GGATGCCACA TACAGCAGGT GCGGCTCTGG TCCCTGGCTT ACCCCTCGAT 2160
 GCTTGGTAGA CTACCCATAC AGGCTCTGGC ACTACCCCTG TACAGTCAT TACACCATT 2220
 TCAAGATCAG GATGTTGTG GGCGGGGTTG AGCACAGGCT TGACGCCCG TGCAACTGGA 2280
 CGCGGGGAGA GCGCTCCGAT TTGGACGACA GGGATCGGGC CGAGTTGAGC CCTCTGTTGC 2340
 TGTCCACTAC GCAATGGCAG GTCCCTCCCT GCTCATTCAC AACACTGCCG GCCCTGTCAA 2400
 CTGGCCTGAT ACATCTCCAC CAGAACATCG TGGACGTGCA GTACCTCTAT GGGTTGAGCT 2460
 CGGCAGTCAC ATCCCTGGTC ATAAAGTGGG AGTACGTGTC GCTCCCTTTC TTGCTGCTAG 2520
 CAGATGCTCG CATTGTGCC TGCCTGTGGA TGATGCTTCT CATATCTCAG GTAGAGGCGG 2580
 CGCTGGAGAA CTTGATAGTT CTCAACGCTG CTTCCCTAGT CGGGACACAT GGCATCGTCC 2640
 CCTTCTTCAT CTTTTTTGT GCAGCTTGGT ACCTAAAAGG CAAGTGGGCC CCTGGACTCG 2700
 CCTATTCCTG CTATGGGATG TGGCCACTGC TCCTGCTTCT CCTGGCGTTG CCCCAACGGG 2760
 CATAACGCCCTT GGATCAGGAG TTGGCCCGCGT CGTGTGGGCC CACGGTCTTC ATCTGCCTAG 2820
 CGGTGCTCAC TCTATGCCA TATTACAAAC AGTACATGGC CGCGGGCATC TGGTGGCTGC 2880
 ACTACATGCT GACCAAGAGCA GAGGCGCTCC TACAGGTTTG GGTCCCCCG CTCAACGCC 2940
 GAGGAGGGCG CGACGGAGTC GTACTGCTCA CGTGTGTGCT CCACCCGCAC TTGCTCTTG 3000
 AAATCACCAA GATCATGCTG GCCATTCTCG GGCCCTTGTG GATCTTGCAG GCCAGTCTGC 3060
 TCAAGGTACC GTACTTCTG CGTGCCTACCG GTCTCATTAG GCTCTGCATG CTGGTGGCGA 3120
 AGACAGCCGG CGGTCACTAT GTGCAGATGG CTCTGTTAAA GCTGGGAGCA TTGGCCGGCA 3180

【0026】実施例2

1c型HCV遺伝子型判定法

(1) 1c型HCVの遺伝子型判定に適したプライマーの選択

1c型HCVの遺伝子型の判定に使用するプライマーを選択するために、実施例1によって明らかになった配列に基づき、1c型HCVに於て最も塩基配列がよく保存されており且つ既存の遺伝子型のHCV株とは相同性が高い遺伝子領域を検索した。その結果、遺伝子判定に適した保存領域は他の遺伝子型と同様にコア領域であることが判明した。これに基づき、コア領域より1c型に特*50

40*異的な遺伝子断片の増幅に適した配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーの選択を行った。その結果、第一段階の遺伝子増幅に使用するオリゴヌクレオチドプライマーとして配列表7および配列表8に記載した#186と#256を選択し、続く第二段階増幅に使用するオリゴヌクレオチドプライマーとして配列表9に記載した#104と本発明の#321(配列表6)プライマーを選択した。#186、#256ならびに#104のオリゴヌクレオチドプライマーは、本発明者らにより既に報告されており(特願平3-307296、特願平4-093960)公知の遺伝子型判定法で使用されているオリ

13

ゴヌクレオチドプライマーであるが、実施例1によって解明された1c型HCVの配列にもとづき、本発明に於いても利用可能であると判断された。これらのオリゴヌクレオチドプライマーは、本発明に於いて遺伝子型に特異的な保存塩基配列を増幅する為に使用される。他方、本発明の#321オリゴヌクレオチドプライマーは実施例1で解明した1c型についてのみ特異性を有するオリゴヌクレオチドプライマーである。

【0027】(2) 本発明の#321を使用したHCV遺伝子の検出と1c型HCVの遺伝子型判定

各遺伝子型のHCV株(HC-J1:I型、HC-J4:II型、HC-J6:III型、HC-J8:IV型)ならびにHC-G9由來のRNAから、#186のプライマーを使用してcDNAを得た。続いてcDNAを#256ならびに#186のプライマーを使用したPCRを利用して第一段階の増幅を行った。第一段階のPCRは、94℃による変性1分、55℃によるプライマー結合反応1分30秒、72℃によるプライマー伸長反応2分を1サイクルとし35サイクル行った。第二段階の増幅は、型特異オリゴヌクレオチドプライマーである配列番号11~14記載の#296、#133、#134、#135および本発明の#321プライマー、ならびに型共通オリゴヌクレオチドプライマーである配列番号9記載の#104プライマーを用いたPCRにて実施した。第一段階にて増幅された増幅産物の50分の1用量を第二段階増幅のサンプルとしてPCRを行った。反応条件は94℃による変性反応30秒、60℃によるプライマー結合反応30秒、72℃よりなるプライマー伸長反応30秒で、各反応からなる1サイクルを合計30

14

回繰り返した。第二段階終了後、増幅産物を1.5%のNuSieveならびに1.5%のSeaKem(FMC Bioproducts, U.S.A.)を用いたアガロース電気泳動し、終了後エチジウムプロマイド染色にてDNAを染色し、各バンドの移動位置より遺伝子型を判定した。各検体の増幅産物の移動度は、各遺伝子型別に設定されたプライマーの位置より予想された移動度、すなわち49、144、174、123、200bp(I型、II型、III型、IV型、1c型)の位置に泳動され、各遺伝子型が判別できることが確認された。また、各検体の電気泳動像には予想される遺伝子型のバンドのみが見られ、別の型に相当するバンドが現われることはなかった。従って、本発明によるHCVの遺伝子型判定法は1c型を含めた全ての遺伝子型について十分に高い特異性を有することが証明された。泳動のパターンを図3に示した。

【0028】

【図3】

【0029】実施例3

20 各国別の1c型HCVの出現頻度

日本、中華人民共和国、タイ、インドネシア、ニュージーランドのHCV患者検体を対象に1c型の出現頻度を本発明の実施例2の方法を使用して調べた。その結果は表3に示すように1c型HCVはインドネシアに於いてのみ9.9%の頻度で発見され、限局された地域性を有することが判明した。

【0030】

【表3】

15

16

CCTACATTAAACCACCTT TCCCCGCTCC AAGACTGGGC TCACAGCGGT CTGGCGCGACC 3240
 TGGCGTAGC CACTGAACCC GTCATCTTCT CCCGGATGGA AATCAAGACT ATCACCTGGG 3300
 GGGCGGATAAC TGCGGCTTGT GGAGACATCA TCAACGGGCT GCCTGTTCC GCCCCGGAGAG 3360
 GGAGAGAGGT GTTGTGGGA CCAGCCGATG CCCTGACTGA CAAAGGATGG AGGCTTTAG 3420
 CCCCCATCAC GGCTTACGCC CAGCAGACAC GGGGTCTCTT GGGCTGCATC ATCACCAAGCC 3480
 TCACCCGGTCG GGACAAAAAT CAAGTGGAGG GGGAAAGTCCA GATTGTGTCT ACCGCAACCC 3540
 AGACGTTCTT GGCTACTTGT GTTAATGGAG TTTGCTGGAC TGTGTATCAT GGGGCGGGAT 3600
 CGAGGACCAT CGCTTCGGCG TCGGGCCCTG TGATCCAGAT GTACACTAAT GTGGACCAAG 3660
 ATTTGGTGGG CTGGCCAGCG CCTCAGGGAG CGCGCTCCCT GACGCCGTGC ACATGCCCG 3720
 CCTCGGATCT GTACTTGGTC ACGAGGCACG CGGACGTCAT TCCAGTGCAG CGTCGGGGCG 3780
 ATAACAGGGG AAGTTTACTA TCTCCCGGC CAATTCATA TCTAAAGGGA TCCTCGGGAG 3840
 GCCCCCTGCT CTGTCCTCATG GGACATGCCG TGGGCATTT CAGGGCCGCG GTGTGCACCC 3900
 GTGGGGTCGC AAAGGCGGTC GACTTTGTGC CCGTTGAATC CCTAGAGACC ACCATGAGGT 3960
 CCCCAGTGT TACCGACAAT TCCAGCCCTC CGACAGTGC CCAGAGCTAC CAGGTGGCGC 4020
 ATCTGCACGC TCCCACGTGA AGTGGTAAGA CCACGAAGGT GCCGGCCGCC TATGCGGCTC 4080
 AAGGGTACAA GGTTCTTGTG CTGAACCCGT CTGTTGCTGC CACCCTAGGG TTCGGCCCTT 4140
 ATATGTCAAAGGCCCATTGAGGAC TGGCGTAAGG ACCATTACCA 4200
 CAGGCTCCCC CATCACCCAC TCCACCTACG GCAAATTCTT GGCTGACGGT GGGTGTTAG 4260
 GAGGTGCGTA TGACATCATA ATATGTGACG AATGTCACTC AGTGGACGCC ACCTCGATT 4320
 TAGGCATAGG GACTGTCTTG GACCAAGCGG AGACAGCGGG GGTTAGGCTC ACIATCCTCG 4380
 CCACCGCTAC ACCACCTGGC TCCGTACCG TGCCACATTCAACATCGAG GAAGTTGCT 4440
 TGTCACITGA GGGGGAGATA CCATTCTATG GTAAGGCCAT CCCCCATAAT TACATCAAGG 4500
 GGGGGAGGCA TCTCATTTC TGTCAATTCCA AGAAGAAGTG CGACGAGCTC GCTGCAAAGC 4560
 TGGTTGGCCT GGGCGTCAAC GCAGTGGCCT TTTACCGCGG CCTCGACGTG TCTGTCACTC 4620
 CAACCACAGG AGACGTCGTT GTGTGGCGA CGACGCGCTT AATGACTGGC TACACCGCG 4680
 ATTCGACTC CGTGATAGAC TGCAACACCT GTGTCGTCCA GACAGTCGAT TTCAAGCCTAG 4740
 ACCCTACATT CTCTATTGAG ACTTCCACCG TCCCCCAGGA CGCCGTGTCC CGCTCCCAAC 4800
 GGAGAGGTAG AACCCGTCGG GGGAAAGCATG GTATCTACAG ATATGTGTCA CCCGGGGAGC 4860
 GGCGTCTGG CATGTTTGAC TCCGTGGTCC TCTGTGAGTG CTATGACGCC GGTGTTGCTT 4920
 GGTATGAGCT TACACCCGCC GAGACCACCG TTAGGTTACG GGCATATCTT AACACCCCAAG 4980
 GGTTGCCCGT GTGCCAGGAC CACTTGGAGT TTTGGGAGAG CGTCTTCACC GGCGCTCACCC 5040

【0031】

【発明の効果】従来4つの型に分類されていたHCVの遺伝子型は、本発明者らによって新たに5つに分類され、それぞれ特徴的な塩基配列を有することが見出されたことにもとづき、本発明では、型特異的な配列を有する、あるいは型特異的な配列に相補性を有するオリゴヌクレオチドが提供される。当然、これらのオリゴヌクレオチドは遺伝子増幅に於けるプライマーとしてHCV遺伝子の検出と遺伝子レベルの型判定に利用できる。また適当な標識を加えることによりプローブとして単独に、あるいは遺伝子増幅と組み合わせることで遺伝子レベルの*50

40*型判定に利用できる。本発明により新たに設定されたオリゴヌクレオチドプライマーを利用してことで、従来法では判定不可能であった1c型HCVの遺伝子型も判定可能になることから、より完全な判定技術が確立されたと考えられる。また、本発明によって明らかにされた1c型HCVの遺伝子配列より型特異的な抗原位置の推定が可能であり、本発明の蛋白質またはポリペプタイドは遺伝子産物を利用した治療薬開発にも利用できる。

【0032】

【配列表】

17

配列番号：1

配列の長さ：9487

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA (HC-G9 cDNA)

GCCAGCCCC TGATGGGGC GACACTCCGC CATGAATCAC TCCCCTGTGA GGAACACTACTG 60
 TCTTCACGCCA GAAAGCGTCT AGCCATGGCG TTAGTATGAG TGTCGTGCAG CCTCCAGGAC 120
 CCCCCCTCCC GGGAGAGCCA TAGTGGTCTG CGGAACCGGT GAGTACACCG GAATTGCCAG 180
 GACGACCGGG TCCTTCTTG GATTAACCCG CTCAATGCCT GGAGATTTGG GCGTQCCCCC 240
 GCAAGACTGC TAGCCGAGTA GTGTTGGGTC GCGAAAGGCC TTGTGGTACT GCCTGATAAGG 300
 GTGCTTGCAGA GTGCCCGGG AGGTCTCGTA GACCGTGCAC CATGAGCAGG AATCCTAAAC 360
 CTCAAAGAAA AACCAAACGT AACACCAACC GCGCCACACA GGACGTTAAG TTCCCGGGTG 420
 GCGGCCAGAT CGTTGGCGGA GTTTACTTGT TGCCGCGCAG GGGCCCCAGA GTGGGTGTGC 480
 GCGCGACGAG GAAGACTTCC GAGCGGTGCG AACCTCGCG GAGCGTCAG CCTATTCCCA 540
 AGGCCCCGCG ACCCGAGGGAG AGGTCTGGG CGCAGCCCGG GTACCCCTGG CCCCTCTATG 600
 GCAACGAGGG CTGTGGGTGG GCGGGATGGC TCCTGTCCCC CGCGGGCTCT CGGCCTAGTT 660
 GGGGCCCTTC TGACCCCCGG CGGAGGTACAC GCAATTGGG TAAGGTATC GATAACCTCA 720
 CGTGTGGCTT CGCCGACCTC ATGGGGTACA TCCCGCTCGT CGGCCTCTCT CTAGGGGGCG 780
 CTGCCAGAGC TCTGGCACAT GGTGTTAGAG TCCTGGAAGA CGGCGTGAAT TACGCAACAG 840
 GGAACCTCCC CGGTTGCTCT TTTCTATCT TCTTGCTCGC TCTTCTATCC TGCCGTACAG 900
 TCCCTGCTTC GGCGCTCGGA GTGCCGCAACT CTTCGGGGT GTACCATGTC ACCAATGATT 960
 GCCCCAATGC GTCCGTGIG TACGAGACGG AGAACCTGAT CATGCATCTG CCCGGGTGTG 1020
 TGCCCTACGT ACAGCGAGGGC AACGCCCTCGA GGTGTTGGGT CTCCCTAGT CCCACCGTAG 1080
 CGGCCAGGGAGA TTCCGCGCGTC CCCGTCAGTG AGGTTGGCG TCGTGTGCAC TCGATTGTGG 1140
 GGGCCGCTGC GTTCTGTTCG GCTATGTATG TAGGGGACCT ATGCCGCTCC ATCTTCTTG 1200
 TTGGCCAGAT CTTCACCTTC TCTCCCAGGC ACCATTGGAC GACGCAAGAC TGCAATTGCT 1260
 CCATCTACCC AGGCCATGTG ACAGGTCATC GAATGGCTTG GGACATGATG ATGAATTGGT 1320

19

CACCCACTGG CGCCTTAGTG GTGGCACAGC TACTCCGGAT CCCACAAGCT ATCGTGGATA 1380
 TGATAGCTGG TGCCCCTGG GGTGTCTAG CGGGCCTGGC ATACTACTCC ATGGTGGGGA 1440
 ACTGGGCTAA GGTTGTGGTC GTGCTGCTGC TCTTCGCTGG CGTTGACGCA GAGACCCGGG 1500
 TCACAGGGGG GGCGCTGGC CACACCAGCT TCAGGGTTTC TAGCTTCCTC GCCCCAGGGC 1560
 CTAAGCAAAA GATCCAGCTC ATAATACCA ACGGCAGCTG GCACATCAAC AGAACTGCCT 1620
 TGAACGTAA TGAAAGCTTG GATACTGGCT GGCTAGCAGG GCTGCTCTAC TACCACAAGT 1680
 TCAACTCCTC AGGGTGTCCC GAGAGGATGG CTAGTTGCCA ACCTCTTACCC GCCTTCGACC 1740
 AAGGGTGGGG ACCCATCACT CACGAGGGGA ATGCTAGTGA TGACCAGCGG CCATATTGTT 1800
 GGCACATATGC CCTACGCCCG TGTGGCATTC TGCCAGCGAA AAAGGTTTC GGGCCTGTAT 1860
 ACTGTTCAC ACCCAGCCCC GTGGTAGTGG GGACGACGGA CAGAGCCGGC GTTCCCTACCT 1920
 ACAGATGGGG TGCCAATGAG ACGGATGTAC TGCTCCTCAA CAACTCTAAGG CGGCCAATGG 1980
 GGAATTGGTT TGGGTGTACG TGGATGAATT CTAGTGGCTT CACCAAGACG TGCGGGGCTC 2040
 CGGCCTGCAA CATCGGGGG AGCGGGAAACA ATACCCCTGCT GTGCCAACAA GATTGCTTCC 2100
 GTAAACATCC GGATGCCACA TACAGCAGGT GCGGCTCTGG TCCCTGGCTT ACCCCTCGAT 2160
 GCTTGGTAGA CTACCCATAC AGGCTCTGGC ACTACCCCTG TACAGTCAT TACACCATT 2220
 TCAAGATCAG GATGTTGTG GGCGGGGTTG AGCACAGCT TGACCCCGCG TGCAACTGGA 2280
 CGCGGGGAGA GCGCTGCGAT TTGGACGACA GGGATCGGGC CGAGTTGAGC CCTCTGTTGC 2340
 TGTCCACTAC GCAATGGCAG GTCTCCCT GCTCATTICAC AACACTGCC GCCCTGTCAA 2400
 CTGGCCTGAT ACATCTCCAC CAGAACATCG TGGACGTGCA GTACCTCTAT GGGTTGAGCT 2460
 CGGCAGTCAC ATCCTGGTC ATAAAGTGGG AGTACGTTGT GCTCTCTTC TTGCTGCTAG 2520
 CAGATGCTCG CATTGTTGCC TGCTTGGA TGATGCTTCT CATACTCAG GTAGAGGCGG 2580
 CGCTGGAGAA CTTGATAGTT CTCAACGCTG CTTCCCTAGT CGGGACACAT GGCATCGTCC 2640
 CCTTCTTCAT CTTTTTTGT GCAAGCTGGT ACCTAAAAGG CAAGTGGGCC CCTGGACTCG 2700
 CCTATTCCGT CTATGGGATG TGGCCACTGC TCCTGCTCT CCGGGCGTTG CCCCAACGGG 2760
 CATAACGCTT GGATCAGGAG TTGGCCGCGT CGTGTGGGC CACGGCTTC ATCTGCCTAG 2820
 CGGTGCTCAC TCTATGCCA TATTACAAAC AGTACATGGC CGCGGGCAGC TGTTGGCTGC 2880
 ACTACATGCT GACCAGAGCA GAGGCGCTCC TACAGGTTTG GGTCCCCCG CTCAACGCC 2940
 GAGGAGGGCG CGACGGAGTC CTACTGCTCA CGTGTGTGCT CCACCCGCAC TTGCTCTTG 3000
 AAATCACCAA GATCATGCTG GCCATTCTCG GGCCTTGTG GATCTTGAG GCCAGTCTGC 3060
 TCAAGGTACC GTACTTCGTG CGTGCCCCACG GTCTCATTAG GCTCTGCATG CTGGTGCGCA 3120
 AGACAGCCGG CGGTCACTAT GTGCAGATGG CTCTGTTAAA GCTGGGAGCA TTTGCCGGCA 3180

21

CCTACATTAAACACCCTT TCCCCGCTCC AAGACTGGGC TCACAGCGGT CTGCGCGACC 3240
 TGGCGGTAGC CACTGAACCC GTCATCTTCT CCCGGATGGA AATCAAGACT ATCACCTGGG 3300
 GGGCGGATAAC TGCGGCTTGT GGAGACATCA TCAACGGGCT GCCTGTTCC GCCCAGGAGAG 3360
 GGAGAGAGGGT GTTGCTGGGA CCAGCCGATG CCCTGACTGA CAAAGGATGG AGGCTTTAG 3420
 CCCCCATCAC GGCTTACGCC CAGCAGACAC GGGGTCTCTT GGGCTGCATC ATCACCAAGCC 3480
 TCACCGGTG GGACAAAAAT CAAGTGGAGG GGGAAAGTCCA GATTGTGTCT ACCGCAACCC 3540
 AGACGTCTT GGCTACTTGT GTTAATGGAG TTTGCTGGAC TGTGTATCAT GGGGCGGGAT 3600
 CGAGGACCAT CGCTTCGGCG TCGGGCCCTG TGATCCAGAT GTACACTAAT GTGGACCAAGG 3660
 ATTTGGTGGG CTGGCCAGCG CCTCAGGGAG CGCGCTCCCT GACGCCGTGC ACATGCCGGCG 3720
 CCTCGGATCT GTACTTGGTC ACGAGGCACG CGGACGTCAT TCCAGTGCAG CGTCGGGGCG 3780
 ATAACAGGGG AAGTTTACTA TCTCCCCGGC CAATTCTATA TCTAAAGGGA TCCTCGGGAG 3840
 GCCCCCCGCT CTGTCCCAGG GQACATGCCG TGGGCATTT CAGGCCGCG GTGTGCACCC 3900
 GTGGGGTCGC AAAGGCGTC GACTTTGTGC CCGTTGAATC CCTAGAGACC ACCATGAGGT 3960
 CCCCAGTGT TACCGACAAT TCCAGCCCTC CGACAGTGC CCAGAGCTAC CAGGTGGCGC 4020
 ATCTGCACGC TCCCACCTGGG AGTGGTAAGA GCACGAACCT GCCGGCCGCC TATGCGGCTC 4080
 AAGGGTACAA GGTTCTTGTG CTGAACCCGT CTGTGCTGC CACCTAGGG TTCGGCGCTT 4140
 ATATGTCAAA GQCCCATGGG ATTGACCCAA ACGTCAGGAC TGGCGTAAGG ACCATTACCA 4200
 CAGGCCTCCC CATCACCCAC TCCACCTACG GCAAATTCTT GGCTGACCGT GGGTGTTCAG 4260
 GAGGTGCGTA TGACATCTATA ATATGTGACG AATGTCACTC AGTGGACGCC ACCTCGATTG 4320
 TAGGCATAGG GACTGTCTTGC ACCAACCGGG AGACAGCCGG GGTAGGCTC ACTATCCTG 4380
 CCACCGCTAC ACCACCTGGC TCCGTACCG TGCCACATTC CAACATCGAG GAAGTTGCAT 4440
 TGTCCACTGA GGGGGAGATA CCATTCTATG GTAAGGCCAT CCCCCCTAAAT TACATCAAGG 4500
 GGGGGAGGCA TCTCATTTC TGTCAATTCCA AGAAGAAGTG CGACGAGCTC GCTGCAAAGC 4560
 TGGTTGGCCT GGGCGTCAAC GCAGTGGCCT TTTACCGGG CCTCGACGTG TCTGTCACTC 4620
 CAACACAGG AGACGTGTT GTTGTTGGCA CGACGCCCTT AATGACTGGC TACACCCGG 4680
 ATTTGCACTC CGTGATAGAC TCCAACACCT GTGTGCTCA GACAGTCGAT TTCAAGCTAG 4740
 ACCCTACATT CTCTATTGAG ACTTCCACCG TGCCCCAGGA CGCCGTGTCC CGCTCCCAAC 4800
 GGAGAGGTAG AACCGGTGG GGGAAAGCATG GTATCTACAG ATATGTGTCA CCCGGGGAGC 4860
 GGCGCTCTGG CATGTTTGAC TCCGTGGTCC TCTGTGAGTG CTATGACGCC GGTGTTGCTT 4920
 GGTATGAGCT TACACCCGCC GAGACCACGG TTAGGTTACG GGCATATCTT AACACCCAG 4980
 GTTGGCCCGT GTGCCAGGAC CACTTGGAGT TTTGGGAGAG CGTCTCACC GGCTCACCC 5040

23

ACATAGATGC CCACCTCCTG TCTCAGACGA AACAGAGCGG GGAAAATTTC CCCTACCTAG 5100
 TCGCATACCA AGCCACCGTG TGCCTAGAG CTAAAGCTCC TCCCCGTCA TGGGACCAA 5160
 TGTGGAAGTG CTTGATAACGG CTCAGGCCA CCCTCACTGG GGCTACCCCC CTACTATACA 5220
 GACTGGGTGG TGTGCAGAAC GAGATCACCC TAACACACCC AATCACCAAG TACATCATGG 5280
 CTTGTATGTC GGCTGACCTG GAGGTCGTCA CTAGCACGTG GGTGCTGGTG GGCGGCGTCC 5340
 TGGCCGCTTAC GGCCGCTTAC TGCGTGTCTA CAGGCAGCGT GGTCTAGTG GGCAGGATAA 5400
 TCCTAACCGG GAAGCCGGCA GTCAATTCTG ACAGGGAGGT TCTCTACCGA GAGTTTGATG 5460
 AGATGGAAGA GTGCGCCGCC CACATCCCCT ACCTTGAGCA GGGGATGCAT TTGGCTGAAC 5520
 AGTTCAAGCA GAAAGCTCTC GGGTTGCTCC AGACAGCATC CAAGCAAGCA GAGACGATCA 5580
 CTCCCGTGT CCATACCAAT TGGCAGAAAC TCGAQTCCTT CTQGGCTAAQ CACATQTCQA 5640
 ACTTCGTCAQ CGGGATAACAA TACCTGGCGG GCCTGTCAAC GCTGCCCGGT AATCCCCTA 5700
 TAGCGTCGCT GATGTCGTTT ACAGCCGGGG TGACGGAGTCC ACTAACCAACC CAGCAAACCC 5760
 TCCTCTTTAA CATCCTTGGG GGCTGGGTGG CCGCCCGAGCT TGCCGCCCCA GCTGCCGCCA 5820
 CTGCTTICGT CGGGCGCTGGT ATTACCGGCG CTGTCTACGG CAGTGTGGGC CTAGGGAAGG 5880
 TCCTAGTGGG CATTCTTGCT CGCTACGGGG CTGGTGTGGC GGGGGCCCTT GTGGCTTCA 5940
 AGATCATGAG CGGGGAGGCC CCCACCGCCG AGGATCTAGT CAACCTTCTG CCTGCCATCC 6000
 TCTCGCCAGG AGCTCTCGTT GTAGGCCTGG TGTGCCAGC AATACTACGC CGGCACGTGG 6060
 GCCCTGGCGA GGGCGCGGTG CAGTGGATGA ACCGACTGAT AGCGTTTGCT TCTGGGGTA 6120
 ACCACGTCTC CCCTACACAC TATGTGCCAG AGAGCGACGC GTCACTCCGT GTCACACATA 6180
 TCCTCACCAAG CCTCACTGTC ACTCAGCTCC TGAAAAGGCT CCACGTGTGG ATAAQCTCAQ 6240
 ATTGCACCGC CCCGTGTGCT GGTTCTTGTC TCAAAGATGT CTGGGACTGG ATATGCGAGG 6300
 TGCTGAGCGA CTTCAAGAGT TGGCTGAAGG CCAAACCTAT GCGCAACTG CCCGGGATCC 6360
 CATTGTTATC CTGCAACCC GGGTACCGTG GGGTCTGGCG GGGCGAAGGC ATCATGCACG 6420
 CCCGTTGCCG GTGTGGAGCC GATATAACTG GTCATGTCAA AAACGGTTCG ATGAGAATCG 6480
 TCGGCCCCAA GACTTGAGC AACACCTGGC GTGGGTCTGGT CCCCCTCAAC GCCCACACTA 6540
 CGGGCCCTTG CACACCTCC CCAGCGCCGA ACTACACGTT CGCTTATGG AGGGTGTGG 6600
 CAGAGGGAGTA TGTGGAGGTA AGGCAGGTGG GGGATTTCCA TTACATCACG GGGGTGACCA 6660
 CTGATAAGAT CAACTGTCCA TGCCAGGTCC CCTCGCCCGA GTTCTTCACA GAGGTGGATG 6720
 GGGTGCCT ACATAGGTAC GCCCCCCCCCT GCAAACCCCT GCTACGGGAT GAGGTGACGT 6780
 TTAGCATCGG GCTCAATGAA TACTTGGTGG GGTCCCAGTT GCGCTGCGAG CCCGAGCCAG 6840
 ACGTAGCTGT ACTGACATCA ATGCTTACAG ACCCTCCCA CATCACTGCA GAGACGGCGG 6900

25

CGCGTAGACT GAATCGGGGG TCTCCCCCT CCCTGGCTAG CTCTTCTGCC AGCCAATTGT 6960
 CTGCGCCGTC CCTGAAAGCA ACATGTACCA CCCACCATGA CTCTCCAGAC GCTGACCTCA 7020
 TAACAGCCAA CCTCCTGTGG AGGCAGGAGA TGGGGGGGAA CATTACCAGA GTGGAGTCGG 7080
 AGAATAAGAT CGTCATCCTG GATTCTTCG ACCCGCTCGT GGCGGAGGAG GATGATCGG 7140
 AGATTTCTGT CCCAGCTGAG ATTCTGCTGA AGTCTAAGAA GTTCCCCCC GCCATGCCTA 7200
 TATGGGCACG GCCAGATTAT AATCCTCCCC TTGTGGAACC ATGGAAGCGC CCGGACTACCG 7260
 AACCAACCTT AGITCACGGG TGCCCCCTAC CACCTCCAA ACCAACTCCG GTGCCGCCAC 7320
 CCCGGAGAAA GAGGACAGTG GTGCTGGATG AGTCTACAGT ATCATCTGCT CTGGCTGAGC 7380
 TTGCCACTAA GACCTTTGGC AGCTCTACAA CCTCAGGCAGT GACAAGTGGT GAAGCGGCCG 7440
 AATCCTCCCC GGCGCCTTCC TGCQACGGTG AACTQOACTC CQAAQCTQAA TCTTACTCCT 7500
 CCATGCCCTC TCTCGAGGGG GAACCGGGGG ACCCCGATCT CAGCGACGGG TCTTGGTCTA 7560
 CCGTAAGCAG TGATGGCGGT ACGGAGGACG TCGTGTGCTG CTCGATGTCC TACTCGTGG 7620
 CGGGCCCT AATTACGCC TGTGCCGCAG AGGAAACCAA ACTCCCCATC AACGCACTGA 7680
 GTAACTCGCT GCTGCGCCAC CACAATTGG TGTATTCCAC CACCTCTCGC AGCGCTGGCC 7740
 AGAGGAGAAA AAAAGTCACA TTTGACAGGC TGCAGGTCTT GGACGATCAT TACCGGGACG 7800
 TGCTCAAGGA GGCTAAGGCC AAGGCATCCA CAGTGAAGGC TAAATTGCTA TCCGTAGAGG 7860
 AGGCATGTAG CCTGACGCC CCGCACTCCG CCAGATCAA ATTGGCTAT GGGGCGAAGG 7920
 ATGTCCGAAG CCATTCCAGT AAGGCCATAC CCCACATTAA CTCCGTGTGG CAAGACCTTC 7980
 TGGAGGACAA TACAACACCT ATAGACACTA CCATCATGGC AAAGAATGAG GTCTTCTGCG 8040
 TGAAGCCCGA AAAGGGGGGC CGCAAGCCCG CTGCTTTAT CGTGTACCCC GACCTGGAG 8100
 TGGCGCTATG CGAGAACAGG GCTTGTATG ACGTACTCAA ACAGCTCCCC ATTGCCGTGA 8160
 TGGGAACCTC CTACGGGTT CAGTACTCAC CAGCGCAGCG GGTGACTTC CTGCTTAATG 8220
 CGTGGAAATC AAAGAAAAAT CCTATGGGGT TTTCTATGA CACCCGTTGC TTTGACTCGA 8280
 CACTCACTGA GGCTGATATC CGTACGGAGG AAGACCTCTA CCAATCTTGT GACCTGGTCC 8340
 CTGAGGCCCG CGCGGCCATA AGGTCTCTCA CAGAGAGGCT TTACATCGGG GCGCCGCTTA 8400
 CCAACTCTAA GGGACAAAAC TGCGGCTATC GGCGATGCCG CGCGAGCGGC GTGCTGACCA 8460
 CTAGCTGCGG TAACACCATA ACCTGTTATC TCAAGGCCAG TGCGACTGT CGAGCTGCAA 8520
 AGCTCCGGGA CTGCACTATG CTCGTGTGCG GCGACGACCT CGTCGTTATC TGTGAGAGCG 8580
 CGGGTGTCCA GGAGGACCCCT CGGAACCTGA GAGCCTTCAC GGAGGCTATG ACCAGGTACT 8640
 CGCCCCCCCC GGGAGACCCG CCTCAACCAG AATACGACTT GGAGCTTATA ACATCTTGT 8700
 CCTCCAATGT TTCAGTCGCG CACGACGGCG CTGGCAAAAG GGTCTACTAT CTGACCCGTG 8760

27

ATCCTGAGAC TCCCCTCGCG CGTGCCGCTT GGGAAACAGC AAGACACACT CCAGTGAAC 8820
CCTGGCTAGG CAACATCATC ATGTTTGCCTT CCACTCTGTG GGTACGGATG GTCTTATGA 8880
CCCATTTTT CTCCATACTC ATAGCCCAGG AACACCTTGA AAAGGCTCTA GATTGTGAAA 8940
TCTATGGGGC CGTGCACCTCC GTCCAACCGT TAGATCTTAC TGAAATCATT CAAAGACTCC 9000
ACGGGCTCAG CGCGTTCTCG CTCCATAGTT ACTCTCCAGG TGAAATCAAT AGGGTGGCTG 9060
CATGCCTCAG GAAACTTGGG GTTCCGCCCT TGCGAGCTTG GAGACACCGG GCCCGGAGCG 9120
TCCGGCCAC ACTCCTATCC CAGGGGGGGA GAGCCGCTAT ATGCGGTAAG TATCTCTTCA 9180
ACTGGGGGT GAAAACCAAA CTCAAACCTCA CTCCATTACG GTCCGGTCT CAGTTGGACT 9240
TGTCCAATTG GTTCACGGGC GGTTACAGCG GGGAGACAT TTATCACAGC GTGTCTCATG 9300
TCCGGCCCCG CTGGTTCTTC TGGTGCCTAC TCCTACTTTC AGTGGGGTA GGCATTTACC 9360
TCCTTCCCAA CGGGTAGACG GTTGGGCAAC CACTCCAGGC CTTTAGGCCG TGTTAAACA 9420
CTCCAGGCCT TTAGGCCCCG TTTTTTTTT TTTTTTTTT TTTTTTTTT TTTTTTTTT 9480
TTTTTTT 9487

【0033】

29

配列番号：2

配列の長さ：1765

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA (VS117-5' cDNA)

CCATGGCGTT ACTATGAGTC TCGTGCAGCC TCCAGGACCC CCCCTCCCGG GAGAGGCCATA 60
 GTGGTCTGCG GAACCGGTGA GTACACCGGA ATTGCCAGGA CGACCGGGTC CTTTCTTGGA 120
 TCAACCCGCT CAATGCCCTGG AGATTTGGC GTGCCCGGC AAGACTGCTA GCCGAGTAGT 180
 GTTGGGTGGC GAAAGGCCTT GTGGTACTGC CTGATAGGGT GCTTGCAGT GCCCCGGGAG 240
 GTCTCGTAGA CCGTGCACCA TGAGCACAAA TCCTAAACCT CAAAGAAAAA CCAAACGTAA 300
 CACCAACCGC CGCCCACAGG ACGTTAACGTT CCCGGGTGGC GGCCAGATCG TTGGCGGAGT 360
 TTACTTGTG CCGGCCAGGG GCCCCAGAGT GGGTGTGCGC GCGACGAGGA AGACTTCCGA 420
 GCGGTCGCAA CCTCGCGGAA GGCGTCAGCC TATCCCCAAG GCCCAGCCGAC CCGAGGGTAG 480
 GTCTGGCG CAGCCCCGGT ACCCTTGGCC CCTCTATGGC AACGAGGGCT GCGGGTGGC 540
 GGGATGGCTC CTGTCCCCC GCGGCTCTCG GCCTAGTTGG GGCCCCACTG ACCCCCCGGCG 600
 GAGGTACACGC AATTGGGTA AGGTACATCGA TACTCTCACG TGTGGCTTCG CCGACCTCAT 660
 GGGGTACATC CCGCTCGTGC GTGCTCCTCT AGGGGGCGCT GCCAGAGCTC TGGCACACGG 720
 TGTTAGAGTT CTGGAAGACG GCGTGAACTA CGCAACAGGG AACCTTCCTG GTTGCCTCCTT 780
 TTCTATCTTC TTGCTCGCTC TTCTATCCTG CCTGACACTC CCTGCTTCGG CCGTCGAAGT 840
 GCGCAACTCA TCAGGGGTGT ACCATGTAC CAATGATTGC CCCAATGCGT CCGTTGTGTA 900
 CGAGACAGAG AGCCTGATCA TGCACTGCGC CGGGTGTGTG CCCTGCGTAC GCGAGGGCAA 960
 CGCCTCGAGG TGCTGGGTCT CCCTTAGCCC TACCATTGCC GCTAAGGATC CGAGCGTCCC 1020
 CGTCAGTGAAT CGCGCGTC ACGTGACTT GATCGTCGGG GCGCCCGCGT TCTGTTGGC 1080
 TATGTATGTA GGGGACCTAT GCGGCTCCAT CTTCCTCGT GGCCAGATT TCACCTTCTC 1140
 TCCCAGGCAC CATTGGACGA CGCAGGACTG TAATTGCTCC ATCTACCCCG GCCATGTGAC 1200
 AGGTACATCGA ATGGCTGGG ACATGATGAT GAATTGGTCA CCCACTGGCG CCCTAGTGAT 1260
 GGCGCAGCTA CTCCGGATCC CACAAGCTGT CGTGGATATG ATAGCCGGTG CCCACTGGGG 1320
 TGTCTAGCG GGCCTGGCAT ACTACTCCAT GGTGGGGAAAC TGGGCTAAGG TTGTGGTTGT 1380
 GCTGTTGCTC TTGCTGGCG TCGACGCGGA CACCCAGGTC ACAGGAGGCA GCGCTGCCTA 1440
 TGATGCGCGC GGACTTGCTT CCCTTTCAC CCCAGGCCCT AAGCAAAACA TCCAGCTCAT 1500
 AAATACCAAC GGCAGCTGGC ACATCAACAG GACCGCCTTG AACTGTAATG AAAGCCTGAA 1560
 CACCGGCTGG GTAGCAGGCC TGTCTACTA TCACAAATTG AACTCCTCGG GGTGTCTGTA 1620
 GAGGATGGCT AGTTGCCAGC CCCTCACCGC CTTTGACCAA GGGTGGGGAC CCATCACTTA 1680
 CGAGGGGAAT GCTAGCGCG ACCAACGGCC ATATTGCTGG CACTATGCC CACGCCCGTG 1740
 CGGTATTGTG CGGGCGAGAG AGGTT 1765

【0034】

配列番号：3

配列の長さ：1191

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA (Y117-3' cDNA)

AACAGTCACT GAGGCTGATA TCCGTACGGA GGAAGACCTC TACCAATCTT GTGACCTGGT 60
 CCCCCAGGCC CGCACGGCCA TAAGGTCTCT CACAGAGAGG CTTTACATCG GGGGCCCCCT 120
 TACCAATTCC AAGGGACAAA ACTGCGGCTA TCGGCATGC CGTGCAAGCG GCCTGCTGAC 180
 CACTAGCTGC GGTAACACCA TAACCTGTTA TCTCAAGGCC AGCGCAGCCT GTCGAGCTGC 240
 AAAGCTCCAG GACTGCACCA TGCTCGTGTG CGGCGACGAC CTCGTCGTTA TCTGTGAGAG 300
 CGCCGGTGTGTC CAGGAGGACG CTGCGAGCCT GAGAGCCTTC ACGGAGGCTA TGACCAGGTA 360
 CTCCGCCCCC CGGGGAGACC CGCCTCAACC AGAATACGAC TTGGAGCTCA TAACATCCTG 420
 TTCCTCCAAC GTGTCAAGTGC CGCACGACGG CTCTGGCAAA AGGGTCTACT ATCTGACCCG 480
 TGATCCTGAG ACTCCCCTCG CGCGTGCCTC TTGGGAGACA GCAAGACACA CTCCAGTGA 540
 CTCCCTGGCTA GGCAACATCA TCATGTTGC CCCCACTCTG TGGGTACGGA TGGTTCTTAT 600
 GACCCATTTC TTTTCCATAC TCATAGCCCA GGAGCACCTT GAAAAGGCTC TAGATTGTGA 660
 AATCTATGGA GCCCTACACT CGCTCCAACC GCTGGACCTA CCTGAAATCA TTCAAAGACT 720
 CCACGGCCTC AGCCCGTTTT CGCTCCACAG TTACTCTCA GGTGAAATCA ATAGGGTGGC 780
 TGCATGCCTC AGAAAACCTG GGGTTCCGCC CTTGCGAGCT TGGAGACACC GGGCCCGGAG 840
 CGTCCGCGCC ACACCTCTAT CCCAGGGGGG GAAAGCTGCT ATATGCGGT AAGTACCTCTT 900
 CAACTGGCG GTGAAAACCA AACTCAAACCT CACTCCATTAA CCGTCCGCGT CTCAGTTGGA 960
 CTITGCTAACAT TGGTTCACCG CGGGCTACAG CGGGGGAGAC ATTTATCACA GCGTGTCTCA 1020
 TGTCCGGCCC CGTTGGTTCT TCTGGTGCCT ACTCCTACCT TCAGTGGGGG TAGGCATCTA 1080
 TCTCCTTCCC AACCGATAGA CGGTTGGGCA ATCACTCCTA GCCTTTAGGC CTTATTTAAA 1140
 CACTCCAGGC CTTTAGGCCCT TGTTTTTTTT TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT T 1191

【0035】

33

配列番号：4

配列の長さ：1765

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA (SR037-5' cDNA)

CCATGGCGTT AGTATGAGTG TCGTGCAGCC TCCAGGGACCC CCCCTCCCGG GAGAGCCATA 60
 GTGGTCTGCG GAAACGGTGA GTACACCGGA ATTGCCAGGA CGACCGGGTC CTTTCTTGGGA 120
 TTAACCCGCT CAATGCCCTGG AGATITGGGC GTGCCCGGC AAGACTGCTA GCCGAGTAGT 180
 GTTGGGTGCG GAAAGGCCTT GTGGTACTGGC CTGATAGGGT GCTTGGCAGT GCCCCGGGAG 240
 GTCTCGTAGA CCGTGCACCA TGAGCACGAA TCCTAAACCT CAAAGAAAAA CCAAACGTAA 300
 CACCAACCAGC CGCCCACAGG ACGTCAAGTT CCCGGGTGGC GGCCAGATCG TTGGCGGAGT 360
 TTACTTGTG CCGCGCAGGG GCCCCAGAAAT GGGTGTGCGC GCGACCGAGGA AGACTTCCGA 420
 GCGGTGCGCAA CCTCGCGGAA GGCAGTCAGCC TATTCCCAAG GCCCAGCGAC CCGAGGGTAG 480
 GTCTGGGCG CAGCCCGGGT ACCCTTGGCC CCTCTATGGT AACGAGGGCT GTGGGTGGGC 540
 GGGATGGCTT CTGTCCCCCCC GCGGTTCCCG GCCTAGTTGG GGCCCTCTG ACCCCCCGGCG 600
 GAGGTACCGC AACTGGGTA AGGTCATCGA TACCTCACG TGTGGCTTCG CCGACCTCAT 660
 GGGGTACATC CCGCTCGTCG GTGCTCCTT AGGGGGCGCT GCCAGAGCTC TGGCGCATGG 720
 TGTCAAGTT CTGGAAGACG GCGTGAATT TGCAACAGGG AACCTTCCCG GTGCTCTT 780
 TTCTATCTTC TTGCTGCC CTTCTATCTG CCTGACAGTC CCTGCTTCGG CCGTCGGAGT 840
 GCGCAACTCT TCGGGGGTGT ACCATGTCA CAAATGATTG CCAATGCGT CTGTTGTGTA 900
 CGAGACAGAG AGCCTGATCA TACATCTGCC CGGGTGTGTG CCCTGCGTAC GCGAGGGCAA 960
 CGCCTCGAGG TGCTGGGTCT CCCTTAGTCC TACTGTTGCC GCTAAGGATC CGAGCGTCCC 1020
 CGTCAGTGAG ATTCGACGCC ATGTCGACCT GATTGTCGGG GCGCTGCGT TCTGTTGGC 1080
 TATGTACGTA GGGGACCTAT GCGGCTCCAT CTTCTCGTT GGCCAGATT TCACCCCTCTC 1140
 TCCCAGGGCGT CACTGGACGA CGCAGGACTG TAATTGTTCC ATCTACCCAG GCCATGTGAC 1200
 AGGTCACTCGA ATGGCTGGG ACATGATGAT GAATTGGCTA CCTACTGGCG CCCTAGTGGT 1260
 GGCAGCTA CTCCGGATCC CACAAGCTGT CGTGGATATG ATAGCCGGTG CCCACTGGGG 1320
 TGTCTAGCG GGCCTGGCAT ACTATTCCAT GGTGGGAAAC TGGGCTAAGG TTGTGGTTGT 1380
 GCTGCTACTT TTTGCTGGCG TCGATGCGA GACCCAGGTC TCAGGAGGCT CCGCTGCCA 1440
 AACACACGTAC GGTCTTACTG CCCTCTTCAG GACAGGCCT AATCAAAAAA TCCAGCTCAT 1500
 AAATACCAAC GGCAGCTGGC ATATCAACAG GACCGCCCTG AACTGTAATG AGAGCTTGCA 1560
 CACCGGGCTGG CTGGCAGCGC TGTCTACAC CCACAAGTC AACTCTCGG GGTGTTGGA 1620
 GAGGATGGCC AGTTGCCAGC CTCTTCCGC CTTCGACCAA GGGTGGGGAC CCATCACTTA 1680
 CGGGGGGAAT GCTAGCGACG GCCAACGGCC ATATTGCTGG CACTATGCC CACGCCGTG 1740
 CGGTATTGTG CCGGGCAGAG AGGTT 1765

【0036】

配列番号：5

配列の長さ：1179

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA (SR037-3' cDNA)

AACAGTCACT GAGGCTGATA TCCGGCACCGA GGAAGACCTC TACCAATCTT GTGACCTGGT 60
 CCCTGAGGCC CGCACGGCCA TAAGGTCCCT CACAGAGAGG CTTTACATCG GGGGCCCCGCT 120
 TACCAATTCT AAGGGACAAA ACTGCGGCTA TCGGCATGC CGCGCAAGCG GCGTGCTGAC 180
 CACTAGCTGC GGTAACACCA TAACCTGTTA TCTCAAGGCC AGTGCAGCCT GTCGAGCTGC 240
 AAAGCTCCGG GACTGCACTA TGCTCGTGTG CGGCATGAC CTTGTCGTAA TCTGTGAGAG 300
 CGCCGGTGTGTC CAGGAGGACG CTGCGAGCCT GAGAGCCTTC ACGGAGGCTA TGACCAGGTA 360
 CTCTGCCCTCC CGGGGAGACC CGCCTCAACC AGAATACGAC TTGGAGCTTA TAACATCCTG 420
 TTCCCTCCAAT GTGTCAGTCG CGCACGACGG CGCTGGCAAAGGGTCACT ATCTGACCCG 480
 TGATCCTGAG ACCCCCCCTCG CGCGTGCCGC TTGGGAGACA GCAAGACACA CTCCAGTGAA 540
 CTCCTGGCTA GGCAACATCA TTATGTTTGC CCCCACTTTG TGGGTACGGA TGGTCCTCAT 600
 GACCCATTIT TTCTCCATAC TCATAGCCCA GGAGCACCTT GAAAAGGCTC TAGATTGTGA 660
 AATCTATGGA GCCGTACACT CCATCCAACC GCTGGACCTA CCTGAAATCA TTCAAAGACT 720
 CCACGGCCCTC AGCGCGTTTT CGCTCCACAG TTACTCTCCA GGTGAAATCA ATAGGGTGGC 780
 TGCAATGCCCTC AGAAAACCTTG GGGTTCCGCC CTTGCGAGCT TGGAGACACC GGGCCCGGAG 840
 CGTCCCGCGCC ACACCTCTAT CCCAGGGGGG GAAAGCCGCT ATATGCCGTA AGTACCTCTT 900
 CAACTGGCG GTGAAAACCA AACTCAAACCT CACTCCATTAA CGTCCCGCGT CTCAGTTGGA 960
 CTTGTCCAAT TGGTTCACGG GCGGCTACAA CGGGGGAGAC ATTATACACA GCGTGTCTCG 1020
 TGTCCGGCCC CGTTGGTTCT TCTGGTGCCT ACTCCTACTC TCAGTGGGG TAGGCATCTA 1080
 TCTCCTTCCC AACCGATAGA CGGTTGGGTA ATCACTCCAA GCCTTGTGGC CCTTTTAAA 1140
 CACTCCAGGC CTTTGGCCC TGTGTGTGTGTTT 1179

【0037】配列番号：6

配列の長さ：20

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法：E

配列（#321）

AACCTCCGCC GGGGATCAGA 20

【0038】配列番号：7

配列の長さ：20

配列の型：核酸

* 鎖の数：一本鎖

40 トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法：E

配列（#186）

AYGTACCCCA YGAGRTCGGC 20

(YはTまたはC。RはGまたはA)

【0039】配列番号：8

配列の長さ：20

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

* 50 トポロジー：直線状

37

配列の種類: cDNA to genomic RNA
 特徴を決定した方法: E
 配列 (#256)
 CGCGCGMCNA GGAARRCTTC 20
 (MはAまたはC。NはA, T, CまたはG。RはAまたはG)
 【0040】配列番号: 9
 配列の長さ: 20
 配列の型: 核酸
 鎖の数: 一本鎖
 トポロジー: 直線状
 配列の種類: cDNA to genomic RNA
 特徴を決定した方法: E
 配列 (#104)
 AGRAARRCTT CSGAGCGRTC 20
 (RはGまたはA。SはCまたはG。)
 【0041】配列番号: 10
 配列の長さ: 20
 配列の型: 核酸
 鎖の数: 一本鎖
 トポロジー: 直線状
 配列の種類: cDNA to genomic RNA
 特徴を決定した方法: E
 配列 (#132)
 YRCCTTGGGC ATAGGCTGAC 20
 (YはTまたはC。RはGまたはA。)
 【0042】配列番号: 11
 配列の長さ: 20
 配列の型: 核酸
 鎖の数: 一本鎖
 トポロジー: 直線状
 配列の種類: cDNA to genomic RNA
 特徴を決定した方法: E
 配列 (#133)

38

GARCCAWCCT GCCCAYCCYA 20
 (RはGまたはA。WはTまたはA。YはCまたはT。)
 【0043】配列番号: 12
 配列の長さ: 20
 配列の型: 核酸
 鎖の数: 一本鎖
 トポロジー: 直線状
 配列の種類: cDNA to genomic RNA
 10 特徴を決定した方法: E
 配列 (#134)
 CCAARAGGGA CGGGARCCCTC 20
 (RはGまたはA。)
 【0044】配列番号: 13
 配列の長さ: 20
 配列の型: 核酸
 鎖の数: 一本鎖
 トポロジー: 直線状
 配列の種類: cDNA to genomic RNA
 20 特徴を決定した方法: E
 配列 (#135)
 RCCYTCGTTT CCRTACAGRG 20
 (RはGまたはA。YはCまたはT。)
 【0045】配列番号: 14
 配列の長さ: 20
 配列の型: 核酸
 鎖の数: 一本鎖
 トポロジー: 直線状
 配列の種類: cDNA to genomic RNA
 30 特徴を決定した方法: E
 配列 (#296)
 GGATAGGCTG ACGTCTACCT 20
 【0046】

³⁹
配列番号：15

配列の長さ：3011

配列の型：アミノ酸

配列の種類：蛋白質 (HC-G9 amino acid)

Met Ser Thr Asn Pro Lys Pro Gln Arg Lys Thr Lys Arg Asn Thr		
5	10	15
Asn Arg Arg Pro Gln Asp Val Lys Phe Pro Gly Gly Gln Ile		
20	25	30
Val Gly Gly Val Tyr Leu Leu Pro Arg Arg Gly Pro Arg Val Gly		
35	40	45
Val Arg Ala Thr Arg Lys Thr Ser Glu Arg Ser Gln Pro Arg Gly		
50	55	60
Arg Arg Gln Pro Ile Pro Lys Ala Arg Arg Pro Glu Gly Arg Ser		
65	70	75
Trp Ala Gln Pro Gly Tyr Pro Trp Pro Leu Tyr Gly Asn Glu Gly		
80	85	90
Cys Gly Trp Ala Gly Trp Leu Leu Ser Pro Arg Gly Ser Arg Pro		
95	100	105
Ser Trp Gly Pro Ser Asp Pro Arg Arg Ser Arg Asn Leu Gly		
110	115	120
Lys Val Ile Asp Thr Leu Thr Cys Gly Phe Ala Asp Leu Met Gly		
125	130	135
Tyr Ile Pro Leu Val Gly Ala Pro Leu Gly Gly Ala Ala Arg Ala		
140	145	150
Leu Ala His Gly Val Arg Val Leu Glu Asp Gly Val Asn Tyr Ala		
155	160	165
Thr Gly Asn Leu Pro Gly Cys Ser Phe Ser Ile Phe Leu Leu Ala		
170	175	180
Leu Leu Ser Cys Leu Thr Val Pro Ala Ser Ala Val Gly Val Arg		